

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-80903

(P 2 0 0 2 - 8 0 9 0 3 A)

(43) 公開日 平成14年3月22日 (2002. 3. 22)

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テマコード (参考)
B22F 1/02		B22F 1/02	B 4G065
B01J 13/00		B01J 13/00	C 4K017
B22F 9/24		B22F 9/24	F 4K018

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全9頁)

(21) 出願番号	特願2000-273131 (P 2000-273131)	(71) 出願人	396020800 科学技術振興事業団 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22) 出願日	平成12年9月8日 (2000. 9. 8)	(72) 発明者	片岡 一則 東京都中野区上鷺宮5-17-22
		(72) 発明者	長崎 幸夫 茨城県北相馬郡守谷町かやき台3-5-17
		(72) 発明者	大塚 英典 神奈川県川崎市中原区井田中ノ原11-13
		(72) 発明者	石井 武彦 埼玉県北葛飾郡鷺宮町上内1221-1
		(74) 代理人	100110168 弁理士 宮本 晴視

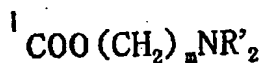
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分散安定化機能性金族微粒子及び半導体微粒子およびその製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 分散安定化機能性金族微粒子 (コロイド粒子) 及び半導体微粒子 (コロイド粒子) およびその製造方法の提供

【解決手段】 塩化金酸、塩化白金酸、硝酸銀及び塩化ロジウム酸からなる群から選択される少なくとも1種の金属酸またはその塩を、還元剤を存在させた R-PEG



構造式 A

還元することにより得られた該金属からの微粒子 (コロイド粒子) 表面に PEG 鎖または PEG 単位を持つ前記ブロックポリマー鎖を導入することにより得られる安定

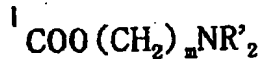
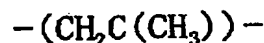
-SX [R は、アセタール、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、等から選択される官能基、PEG は $-(CH_2CH_2)_n-$ 、X は H またはピリジルチオ基] の水溶液中、または R-PEG/PAMA [PAMA は下記構造式 A で表される] で表されるブロックポリマー溶液中で

金属微粒子分散体または該安定金属微粒子分散体の製造方法。及び半導体微粒子安定分散体およびその製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 $R-PEG-SX$ [Rは、アセタール、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ピオチン基、単糖、オリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基およびアクリロイル基からなる群から選択される官能基、PEGは $-(CH_2CH_2O)_n-$ (nは2~10, 000の任意の整数)、XはHまたはピリジルチオ基]の水溶液中でハロゲン化金酸、ハロゲン化白金酸、硝酸銀およびハロゲン化ロジウム酸からなる群から選択される少なくとも1種の金属酸またはその塩を還元剤により還元することにより得られた該金属からの微粒子表面に該官能基を有するPEG鎖を担持した安定金属微粒子分散体。

【請求項2】 $R-PEG-SX$ [Rは、アセタール、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ピオチン基、単糖、オリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基およびアクリロイル基からなる群から選択される官能基、PEGは $-(CH_2CH_2O)_n-$ (nは2~10, 000の任意の整数)、XはHまたはピリジルチオ基]



構造式A

[mは1から10の任意の整数、R'は炭素数1~5のアルキル基を示す]

【請求項4】 $R-PEG/PAMA$ [Rは、アセタール、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ピオチン基、単糖、オリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基およびアクリロイル基からなる群から選択される官能基、PEGは $-(CH_2CH_2O)_n-$ (nは2~10, 000の任意の整数)、PAMAは前記構造式Aで表されるアミノ基を有するメタクリル酸ポリマー]で表されるブロックポリマー溶液中でハロゲン化金酸、ハロゲン化白金酸、硝酸銀及びハロゲン化ロジウム酸からなる群から選択される少なくとも1種の金属酸またはその塩を還元することにより得られた該金属からの微粒子表面に該官能基を有する該ブロックポリマー鎖を担持した安定金属微粒子分散体の製造方法。

【請求項5】 請求項1または3に記載のいずれかの発明において、ハロゲン化金属酸またはその塩は塩化金酸、塩化白金酸、塩化ロジウム酸またはその塩からなる群から選択されることを特徴とする安定金属微粒子分散体。

【請求項6】 請求項2または4に記載のいずれかの発明において、ハロゲン化金属酸またはその塩は塩化金酸、塩化白金酸、塩化ロジウム酸またはその塩からなる群から選択されることを特徴とする安定金属微粒子分散

の水溶液中でハロゲン化金酸、ハロゲン化白金酸、硝酸銀及びハロゲン化ロジウム酸からなる群から選択される少なくとも1種の金属酸またはその塩を還元剤により還元することにより得られた該金属からの微粒子表面に該官能基を有するPEG鎖を担持した安定金属微粒子分散体の製造方法。

【請求項3】 $R-PEG/PAMA$ [Rは、アセタール、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ピオチン基、単糖、オリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基およびアクリロイル基からなる群から選択される官能基、PEGは $-(CH_2CH_2O)_n-$ (nは2~10, 000の任意の整数)、PAMAは下記構造式Aで表されるアミノ基を有するメタクリル酸ポリマー]で表されるブロックポリマー溶液中でハロゲン化金酸、ハロゲン化白金酸、硝酸銀及びハロゲン化ロジウム酸からなる群から選択される少なくとも1種の金属酸またはその塩を還元することにより得られた該金属からの微粒子表面に該官能基を有する該ブロックポリマー鎖を担持した安定金属微粒子分散体。

【化1】

体の製造方法。

【請求項7】 $R-PEG-SX$ [Rは、アセタール、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ピオチン基、単糖、オリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基およびアクリロイル基からなる群から選択される官能基、PEGは $-(CH_2CH_2O)_n-$ (nは2~10, 000の任意の整数)、XはHまたはピリジルチオ基]または $R-PEG/PAMA$ [Rは、アセタール、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ピオチン基、単糖、オリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基およびアクリロイル基からなる群から選択される官能基、PEGは $-(CH_2CH_2O)_n-$ (nは2~10, 000の任意の整数)、PAMAは前記構造式Aで表されるアミノ基を有するメタクリル酸ポリマー]で表されるブロックポリマー溶液中で、 MeX_2 (MeはCdまたはZn、Xはハロゲン)で表される少なくとも1種の化合物と Na_2S とを、Se、Cd $(CH_3)_2$ 、およびトリブチルホスフィンとをトリオクチルホスフィンオキサイドの存在下で加熱して、または $(CH_3)_3SiAs$ 、 $InCl_3$ およびトリオクチルホスフィンとを加熱下で、反応させることにより得られた MeS 、 CdS 、 Se 、または $InAs$ からなる半導体微粒子面に該官能基を有するPEG鎖または該官能基を有する該ブロックポ

リマー鎖を担持させた安定半導体微粒子分散体。

【請求項8】 微粒子半導体がCdS、CdSe、ZnS、ZnSeまたはInAsであることを特徴とする請求項7に記載の安定半導体微粒子分散体。

【請求項9】 $R-PEG-SX$ [Rは、アセタール、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ビオチン基、単糖、オリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基およびアクリロイル基からなる群から選択される官能基、PEGは $-(CH_2CH_2)_n-$ (nは2~10, 000の任意の整数)、XはHまたはピリジルチオ基] または $R-PEG/PAMA$ [RはSH以外の官能基、PEGは $-(CH_2CH_2O)_n-$ (nは2~10, 000の任意の整数)、PAMAは下記構造式で表されるアミノ基を有するメタクリル酸ポリマー] で表されるブロックポリマー溶液中で、 MeX_n (MeはCdまたはZn、Xはハロゲン) で表される少なくとも1種の化合物とNa₂Sとを、Se、Cd(CH₃)₂、およびトリブチルホスフィンとをトリオクチルホスフィンオキサライドの存在下で加熱して、または(CH₃)₃As、InCl₃およびトリオクチルホスフィンとを加熱下で、反応させることにより、MeS、CdSe、またはInAsからなる半導体微粒子面に該官能基を有するPEG鎖または該官能基を有する該ブロックポリマー鎖を担持させた安定半導体微粒子分散体の製造方法。

【請求項10】 微粒子半導体がCdS、CdSe、ZnS、ZnSeまたはInAsであることを特徴とする請求項9に記載の安定半導体微粒子分散体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は金属あるいは半導体単分散微粒子（コロイド粒子）の表面にPEG鎖またはPEG単位を持つ前記ブロックポリマー鎖を、該微粒子の生成工程中に該鎖を持つ化合物存在させて導入し、安定な微粒子分散体を調製し、該微粒子（コロイド粒子）表面のPEG鎖またはPEG単位を持つ前記ブロックポリマー鎖の自由末端に官能基を持った高機能微粒子およびその製造法に関するものである。

【0002】

【従来技術】 従来、金属或いは半導体コロイド（超微粒子）は、医療（医薬（超微粒子の細内網系への浸透）として、各種検査薬、DDSとして）、染料（塗料）、食品や触媒など、様々な分野で広く応用されている重要な工業材料の一つである（例えば、文献：「超微粒子—創造科学技術—」林 主税他編、三田（1988）参照、「超微粒子応用技術」日本粉体工業技術協会編、日刊工業新聞社（1986）、参照）。特に数十から数百ナノメートルサイズ（サブミクロン：メソサイズ等とも呼ばれている。）で、かつサイズのそろった金属粒子はラマンスペクトル、マイクロ波を利用した医療用診断剤や電子顕微

鏡ラベル剤などの高機能材料として期待されている。例えば、金属コロイド粒子を使用するアッセイ方法が開発されている。該方法は、金属コロイドを標識として利用するために標識すべき特異の結合部分を、吸着により金属コロイド上に結合させ、前記標識物質を検出、測定するものである（特開平6-116602、以下、文献Aという。）。その原理は、超微粒子は共鳴ラマン散乱を表面増感効果により増大させることが知られようになり〔表面—強化ラマン光散乱（Surface Enhanced Raman Scattering）、表面強化共鳴ラマン散乱（SERRS : Surface Enhanced Resonance Raman Scattering）〕、また、金属コロイドが前記シグナル増感効果を示すことが発見されたことにより、該金属コロイドの特性を利用するものである。このようにラマン光に対しての前記効果を持つ金属コロイドなどを標識試薬として用いれば、該金属コロイドと反応する種々の被検出物、例えば抗体またはリガンドを前記効果を利用して検出することができる。また、前記被検出物に特異的結合部位およびラマン増感物質（金属コロイドなど）を有する物質、換言すれば媒介分子（intervening molecule）で前記ラマン増感物質（金属コロイドなど）を処理しておけば、該介入分子で処理ものは、被検出物と結合する能力を有するから、該被検出物に対する標識物質となり、被検出物質と該標識物質を結合させた後ラマン光を用いて被検出物を感度良く検出することができる。

【0003】 ただ、従来のこのような金属微粒子は表面のイオンの反発力によって水のような媒体中で分散状態が維持されているだけであるから、反対電荷の基を持ったものが存在すると中和して凝集してしまう等、極めて不安定であるといった欠点があった。これに対して、前記文献Aでは、金のゾルをアルカンチオール又はチオール誘導体でコーティングして塩や酸により容易に凝集を生じない安定なゾルとすることの技術が開示されている。しかし、その製造方法は比較的複雑であり、かつ、得られるゾルも単分散粒子、すなわち粒度分布がせまい粒径がそろったものとは言い難く、更に比較的大きな粒径のものしか得られないので、検出試薬として用いた場合性能の面で改善の余地があった。

【0004】 このような問題点を解決すると共に、更に種々の改善された特性を持つ分散粒子を得るための、ポリエチレングリコール（PEGと記載する場合もある。）のような水溶性で、しかもモビリティの高い高分子の片末端を金属粒子に担持させ、結合したPEGの反発力に基づいて分散安定性を改善する方法が報告されている〔たとえばW.Puelfingら、J. Am. Chem. Soc. 120 (48), 12696-12697 (1998)〕。しかしながら、たとえば前記診断用微粒子を考えると、PEGを微粒子表面に担持させると、分散安定性は向上するが抗体等の機能基（反応特異性の基、被検出物が有する基）との反応基が無いために、その利用は極めて限られたものとならざるを

得なかった。このような前記種々の問題点を解決するため、本発明者らはPEGの片末端（例えば、 α -末端）に金属、金属酸化物或いは半導体超微粒子に担持しうる官能基（反応性の基）を導入し、他末端（ ω -末端）に抗体、タンパク質、染料など機能性化合物等と反応しうる官能基を導入したPEG誘導体を合成し、金属、金属酸化物または半導体超微粒子に前記官能基を導入したPEG誘導体を結合させて、該超微粒子の分散安定性を改善すると共に、超微粒子表面から広がったPEG鎖他末端が機能性化合物等への反応性を持つ新しい分散安定複合体とすることを提案している（第48回（1999年）高分子討論会10月6日～8日、新潟大学五十嵐キャンパス「高分子学会予稿集」Vol. 48, No. 14, 4113-4114, 平成11年9月20日発行、参照）。しかしながら、ここでは塩化金酸等と還元剤としての水素化ホウ素ナトリウムとからコロイド粒子の分散体を製造する際に前記PEG誘導体を存在させることについては検討されいない。また、これまでの技術で得られる金ゾル粒子などは単分散コロイド粒子とは程遠いものであり、かつ、分散安定性の観点からも満足すべきものではなかった。さらには同PEG誘導体存在下において半導体微粒子を調製することもこれまで行われた例はない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、前記従来技術の欠点を改善するものであり、金、白金、銀、ロジウムなどあるいはCdS、ZnS、CdSe、ZnSeまたはInAsなどの分散安定性が改善された単分散微粒子（コロイド粒子）、すなわち粒径が揃った微粒子分散体であり、かつ粒径が比較的小さもものを得ることである。更に該分散安定性が改善された金などの微粒子（コロイド粒子）分散体は、表層にPEG鎖またはPEG単位を持つ前記ブロックポリマー鎖を有し、該鎖の自由末端には官能基を有することにより、該官能基の持つ機能性が付与された安定な微粒子（コロイド粒子）分散体を提供するとともに該分散体を得る方法を提供することである。本発明者らは、前記課題を解決すべく、金属微粒子（コロイド粒子）分散体を再現性良く、安定的に生成する反応系について種々検討する中で、前記PEG単位を持つ特定の化合物（ポリマー）の存在下で、塩化金酸などを還元したり、半導体微粒子を合成することによって、分散安定性が改善された、単分散微粒子（コロイド粒子）が得られることを発見し、前記課題を解決した。また、更に、市販の金などの微粒子（コロイド粒子）分散溶媒に、前記PEG単位を持つブロック共重合体を加えることにより、分散安定性が顕著に改善された該微粒子（コロイド粒子）の分散体を得られること、および該ブロック共重合体を使用すると、金属酸とブロッ

ク共重合体を混合するだけ（別に還元剤を添加する必要が無く）で、粒径が揃い、かつ極めて粒径の小さい、換言すれば量子効果を示す粒径の単分散な金属微粒子（コロイド粒子）を得ることができることを発見した。

【0006】

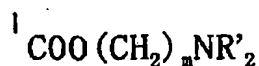
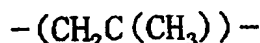
【課題を解決するための手段】本発明の第1は、 $R-PEG-SX$ （Rは、アセタール、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ビオチン基、単糖、オリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基およびアクリロイル基からなる群から選択される官能基、PEGは $-(CH_2CH_2O)_n-$ （nは2～10、000の任意の整数）、XはHまたはビリジルチオ基）の水溶液中でハロゲン化金酸、ハロゲン化白金酸、硝酸銀及びハロゲン化ロジウム酸からなる群から選択される少なくとも1種の金属酸またはその塩を還元剤により還元することにより得られた該金属からの微粒子表面に該官能基を有するPEG鎖を担持した安定金属微粒子分散体である。

【0007】本発明の第2は、 $R-PEG-SX$ （RはSH、アセタール、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ビオチン基、単糖、オリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基およびアクリロイル基からなる群から選択される官能基、PEGは $-(CH_2CH_2O)_n-$ （nは2～10、000の任意の整数）、XはHまたはビリジルチオ基）の水溶液中でハロゲン化金酸、ハロゲン化白金酸、硝酸銀及びハロゲン化ロジウム酸からなる群から選択される少なくとも1種の金属酸またはその塩を還元剤により還元することにより得られた該金属からの微粒子表面に該官能基を有するPEG鎖を担持した安定金属微粒子分散体の製造方法である。

【0008】本発明の第3は、 $R-PEG/PAMA$ （Rは、アセタール、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ビオチン基、単糖、オリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基およびアクリロイル基からなる群から選択される官能基、PEGは $-(CH_2CH_2O)_n-$ （nは2～10、000の任意の整数）、PAMAは下記構造式Aで表されるアミノ基を有するメタクリル酸ポリマー）で表されるブロックポリマー溶液中でハロゲン化金酸、ハロゲン化白金酸、硝酸銀及びハロゲン化ロジウム酸からなる群から選択される少なくとも1種の金属酸またはその塩を還元することにより得られた該金属からの微粒子表面に該官能基を有する該ブロックポリマー鎖を担持した安定金属微粒子分散体。

【0009】

【化2】



構造式A

【0010】 m は1から10の任意の整数、 R' は炭素数1～5のアルキル基を示す。

【0011】本発明の第4は、 $R\text{-PEG/PAMA}$

〔 R は、アセタール、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ピオチン基、単糖、オリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基およびアクリロイル基からなる群から選択される官能基、PEGは $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ (n は2～10, 000の任意の整数)、PAMAは前記構造式Aで表されるアミノ基を有するメタクリル酸ポリマー〕で表されるブロックポリマー溶液中でハロゲン化金酸、ハロゲン化白金酸、硝酸銀及びハロゲン化ロジウム酸からなる群から選択される少なくとも1種の金属酸またはその塩を還元することにより得られた該金属からの微粒子表面に該官能基を有する該ブロックポリマー鎖を担持した安定金属微粒子分散体の製造方法である。

【0012】好ましくは、前記各発明において、ハロゲン化金属酸またはその塩は塩化金酸、塩化白金酸、塩化ロジウム酸またはその塩からなる群から選択されることを特徴とする前記安定金属微粒子分散体または前記安定金属微粒子分散体の製造方法である。

【0013】本発明の第5および第6は、 $R\text{-PEG-SX}$ 〔 R はSH以外の官能基、PEGは $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ (n は2～10, 000の任意の整数)、 X はHまたはピリジルチオ基〕または $R\text{-PEG/PAMA}$ 〔 R は、アセタール、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ピオチン基、単糖、オリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基およびアクリロイル基からなる群から選択される官能基、PEGは $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ (n は2～10, 000の任意の整数)、PAMAは前記構造式Aで表されるアミノ基を有するメタクリル酸ポリマー〕で表されるブロックポリマー溶液中で、 MeX (Me はCdまたはZn、 X はハロゲン) で表される少なくとも1種の化合物と Na_2S とを、 Se 、 $\text{Cd}(\text{CH}_3)_2$ 、およびトリブチルホスフィンとをトリオクチルホスフィンオキサライドの存在下で加熱して、または $(\text{CH}_3)_3\text{SiAs}$ 、 InCl_3 およびトリオクチルホスフィンとを加熱下で、反応させることにより得られた MeS 、 CdSe 、または InAs からなる半導体微粒子面に該官能基を有するPEG鎖または該官能基を有する該ブロックポリマー鎖を担持させた安定半導体微粒子分散体および前記反応により前記安定半導体微粒子分散体を製造する方法である。好ましくは、前記各発明において微粒子半導体がCdS、CdSe、ZnS、Zn

SeまたはInAsであることを特徴とする安定半導体微粒子分散体および前記安定半導体微粒子分散体の製造方法である。

【0014】

【本発明の態様】本発明をより詳細に説明すると。

A. 本発明で使用する官能基-PEG-SX、特にアセタール-PEG-SXの-PEG-S-は、当該分野において公知のものであり(特開平11-322917号公報、特開平7-48449号公報)、これら開示されているものなどから適宜選択して用いることができる。前記PEGの分子量には上限がないが、通常分子量100以上のものが使われる。好ましくは分子量200～10000、より好ましい分子量は300～2000程度である。また、アセタール以外の官能基としては、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ピオチン基、単糖や2糖などのオリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基、アクリロイル基などを挙げることができる。これらの基はPEG合成時あるいは合成後に適宜な手段により導入することができる。本発明の特徴は、前記PEG鎖または前記PEG単位を持つブロックポリマー鎖を持つ化合物を、金属微粒子(コロイド粒子)の製造工程において存在させて塩化金酸(HAuCl_4)等を還元(前者の化合物の場合は、更に還元剤として水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_4)を共存させて)することにより金属微粒子(コロイド粒子)を得ること、または、前記PEG鎖または前記PEG単位を持つブロックポリマー鎖を持つ化合物の存在下に半導体微粒子を合成することによって、分散安定性が改善された半導体微粒子を得ることにある。因みに、前記文献Aでは、金ゾルの製造において HAuCl_4 三水合物及び水素化ホウ素ナトリウムを使用しているが、本発明の特徴である前記化合物を組合せることについて示唆する言及もない。

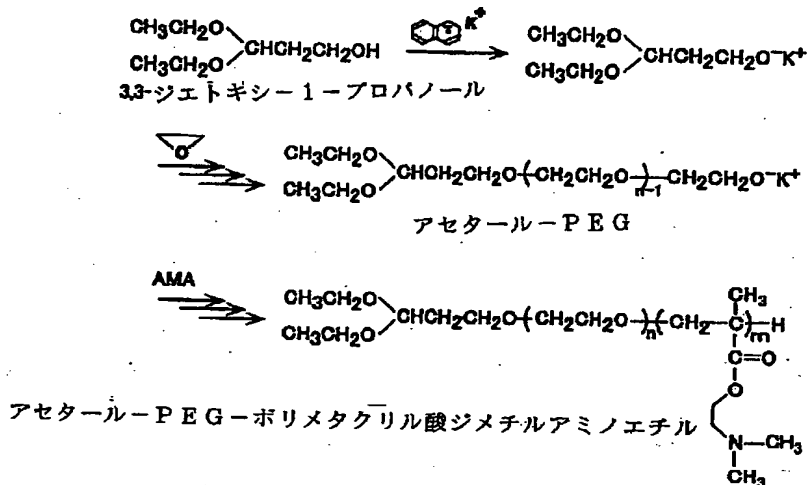
【0015】B. 本発明で用いる、アセタール-PEG-ポリメタクリル酸ジメチルアミノエチル(PAMA)ブロック共重合体(該共重合体のエチル基は、炭素数1～10のアルキレン基から、また、メチル基は炭素数1～5のアルキル基から適宜選択できる。)には、アセタール-PEG-OH〔PEGは、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ (n は、2から10000の任意の整数)〕にポリメタクリル酸ジメチルアミノエチルを重合度2～1000で重合することによって得られる。合成方法の一例を以下に示す。アルゴン気流下で反応容器にTHF(テトラヒドロフラン)を加える。これに3,3-ジエトキシ-1-プロパノール(1mmol, 0.16mL)(開始剤)を攪拌しながら滴下する。開始剤と等モル量のナフチルK'

THF溶液を滴下しメタル化を15分間行った。その後、エチレンオキシド(EO)(100nmol, 5.6mL)を加え、2日間水冷下で攪拌して重合を行った。サンプリングしてGPC(ゲルパーミエーションクロマトグラフ)によりPEGの重合度(鎖長)を測定し(測定結果は、図1、ポリエチレングリコールの平均分子量は5700であり、ブロック共重合ポリマーの平均分子量は21600である。)、DMAEMA(dimethylaminoethylmethacrylate)

(20mmol, 3.4mL)を加え室温で攪拌し重合20分間を行い、過剰量のH₂Oで反応を停止させた。次いで、冷2-プロパノールで再沈殿し、遠心分離(5000rpm, 60分)し、回収したポリマーはベンゼン凍結乾燥した。該ブロック共重合体のNMRスペクトルを図2に示す。該反応を以下の式1に示す。

【0016】

【化3】



【0017】このブロック共重合体の特徴は、驚くべきことにポリマー自身が塩化金酸(HAuCl₄)等還元する特性を有することである。従って、該ブロック共重合体を使用すれば、単にHAuCl₄と攪拌するだけで、通常使用される還元剤なしに該HAuCl₄を還元(自動還元という。)して安定な金微粒子(コロイド粒子)の分散体を得ることができた。アセタール以外の官能基としては、アルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、ヒオチン基、単糖や2糖などのオリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタクリロイル基、アクリロイル基などを挙げることができ、これらの官能基はPEG合成時あるいはブロック調製後に適宜な手段により導入することができる。金ゾルの安定化は、ブロックポリマーの非共有電子対による金コロイドへの配位によるものと推測される。

【0018】C. 更に、驚くべきことには、前記アセタール-PEG-ポリメタクリル酸ジメチルアミノエチル(PAMA)ブロック共重合体を、市販の金コロイド粒子分散体に加えることにより(単に攪拌するだけで)、安定な金コロイド粒子分散体を製造することができることが分かった。

D. 前記塩化金酸(HAuCl₄)に代えて、H₂PtCl₆、Na₂PtCl₆、RhCl₃、硝酸銀にも上記コロイド粒子の分散体の製法は適用できる。

E. R-PEG-SX及びR-PEG/PAMAは半導体微粒子の安定化にも有効である。CdCl₂やZnCl₂

などの12族化合物とNa₂SやNa₂Seなどの16族化合物とをR-PEG-SXあるいはR-PEG/PAMAの存在下に混合することにより半導体微粒子が調製される。この方法は13族と15族の組み合わせでも同様に調製される。

【0019】

【実施例】実施例1

塩化金酸とアセタール-PEG-SH及び還元剤NaBH₄を用いて、分散安定金コロイド粒子(微粒子)分散体の調製。

塩化金酸(HAuCl₄)0.2mMに対してアセタール-PEG-SH(Mn=3200)をHAuCl₄:アセタール-PEG-SH=1:3, 1:1, 及び1:1/6の比で混合したものについて金コロイド粒子(微粒子)分散体の生成について調べた。この系にHAuCl₄の約10倍の水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄)を添加し、10時間反応させた。反応前後の紫外・可視光(UV-VL)スペクトルを図3に示す。還元後に400~600nmの吸収が増加し、コロイド粒子が生成したことを示している。アセタール-PEG-SHの量の少なくするに従ってより長波長側の吸収が増加し、粒径が大きくなったことを示している。イオン強度0.15Mリン酸緩衝溶液(pH=6.8)で一日以上にわたって可視光透過率が変化しないことが確認され、高イオン強度において極めて安定な金微粒子が調製が可能であることが確認された(図4)。

【0020】実施例2

塩化金酸とアセタール-PEG/PAMAブロック共重合体(それぞれのポリマーのMnは、5700/15700、化1においてnは130、mは100)を用いて、分散安定金コロイド粒子(微粒子)の調製。

2. 5mg/mLの塩化金酸(HAuCl_4)水溶液1mLと、6mg/mLのアセタール-PEG/PAMAブロック共重合体水溶液5mL($\text{NH}:\text{Au}=8:1$)を混ぜ室温で24時間攪拌した。所定時間ごとにUV-VLスペクトルを測定した。図5に示すように金微粒子に由来する540nmのピークが次第に上昇し、還元剤を加えない状態で金コロイド粒子(微粒子)分散体が生成していることが確認された。この溶液を光散乱により測定(DLS: 動的光散乱)したところ、図6に示すように平均粒径の単分散コロイド粒子が生成していることが確認された。更に、透過型電子顕微鏡によって、完全に均一な粒子が生成していることが確認された(図7: 顕微鏡写真)。この溶液を $\text{pH}=2\sim 10$ の範囲で変化させ、1日放置しても全くスペクトルに変化は見られず、この系で極めて安定な金コロイド粒子(微粒子)が得られることが確認された。更に、この溶液に0.2Mまでの NaCl を加えてもコロイド粒子は安定に分散していた。この溶液にブロック共重合体の10倍当量の1,2-ジアミノ-4,5-ジメトキシ2塩酸塩(DDB)を添加し、 NaCl によって pH を2.45に調整した。溶液を分画分子量500の透析膜にて透析し、励起波長269nmで蛍光測定した結果、410nmに強い蛍光を示した。この結果より、調整された金粒子表面にアセタール-PEG/PAMAブロック共重合体の末端アセタール基がアルデヒドに変換され、DDBと効率的に反応していることが確認された。診断薬などの用途に有用であることを示している。

【0021】実施例3

市販の金コロイド粒子(微粒子)分散体から、前記アセタール-PEG/PAMAブロック共重合体を用いて分散安定金コロイド粒子(微粒子)の調製

前記ブロック共重合体(5700/15700)を1.4mg(モル比、 $\text{Au}/\text{N}=1/10000000$)を計量し、蒸留水2mLに溶解させ HCl で pH を6.5に調整した。そして市販の金コロイド溶液1.0mL(40nm, $2\times 10^{-4}\text{mol}$, $\text{pH}6.5$)を攪拌しながら加え、室温で3時間攪拌した。その後、 HCl を加えて $\text{pH}3$ に調整し、各時間静置した後、可視スペクトルの測定を行った。図8(a)から分かるように、 $\text{pH}3.2$ において10時間後も凝集のピークは現れず、安定な分散体が形成されている。比較としてPEGホモポリマーを用いた場合を図8(b)に示す。

【0022】前記具体例ではアセタールを末端に有するポリマーの具体例について述べたが、アセタールに代えて他の機能を持つ官能基、例えばアルデヒド、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、活性エステルアジド基、メルカプト基、ピオチン基、単糖や2糖などのオリゴ糖、アミノ酸、核酸、アリル基、ビニルベンジル基、メタク

リロイル基、アクリロイル基などすることにより、該機能基と結合する被検物質を検出できる。

【0023】実施例4

CdS量子ドットの調製

蒸留水80mL中に上述のアセタール-PEG/PAMAブロック($4.19\times 10^{-7}\text{mol}$)、 CdCl_2 ($6\times 10^{-5}\text{mol}$)及び $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ($6\times 10^{-5}\text{mol}$)を加え、攪拌機(750rpm)で20分間攪拌した。得られた量子ドット(粒径4nm)を励起波長300nmにて蛍光を測定したところ図9に示すように半導体微粒子特有の強い蛍光が現れている。

【0024】

【発明の効果】以上述べたように、本発明の製造方法によれば、従来の金微粒子(コロイド粒子)の分散体などにはない安定化された特性を持つ金族微粒子(コロイド粒子)あるいは半導体量子ドット(微粒子)などの分散体を得られる、という優れた効果がもたらされる。また、該分散体は、粒度分布が狭く、かつ50nmよりも粒径の小さなコロイド粒子(微粒子)であり、安定性が極めて高く、前記のように表層に官能基を有すると言う点から医療診断用だけでなく様々な分野に応用可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 アセタール-PEG-ポリメタクリル酸ジメチルアミノエチル(PAMA)ブロック共重合体のGPC(ゲルパーミエーションクロマトグラフ)

【図2】 アセタール-PEG-ポリメタクリル酸ジメチルアミノエチル(PAMA)ブロック共重合体のNMRスペクトル

【図3】 塩化金酸のアセタール-PEG-SH及び還元剤 NaBH_4 での還元による分散安定金コロイド粒子(微粒子)分散体の生成

【図4】 図1で得られ金微粒子分散体のイオン強度0.15Mリン酸緩衝溶液($\text{pH}=6.8$)での安定性

【図5】 塩化金酸のアセタール-PEG/PAMAブロック共重合体での還元による金コロイド粒子(微粒子)分散体の生成

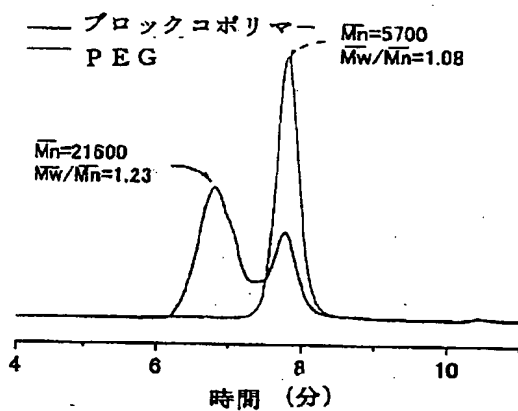
【図6】 塩化金酸をアセタール-PEG/PAMAブロック共重合体により還元して得られる金コロイド粒子(微粒子)の粒径分布

【図7】 塩化金酸をアセタール-PEG/PAMAブロック共重合体により還元して得られる金コロイド粒子(微粒子)の透過型電子顕微鏡像

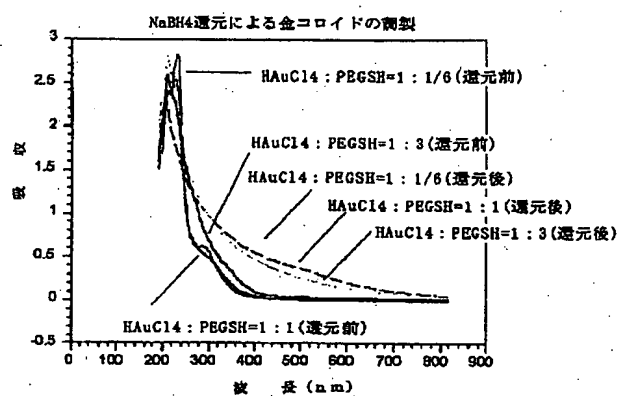
【図8】 (a)アセタール-PEG/PAMAブロック共重合体による市販の金コロイド粒子(微粒子)分散体の酸性条件における安定化の効果、(b)PEGホモポリマーの場合の金コロイドの酸性条件における分散安定性

【図9】 アセタール-PEG/PAMAブロック共重合体CdS量子ドットの蛍光スペクトル

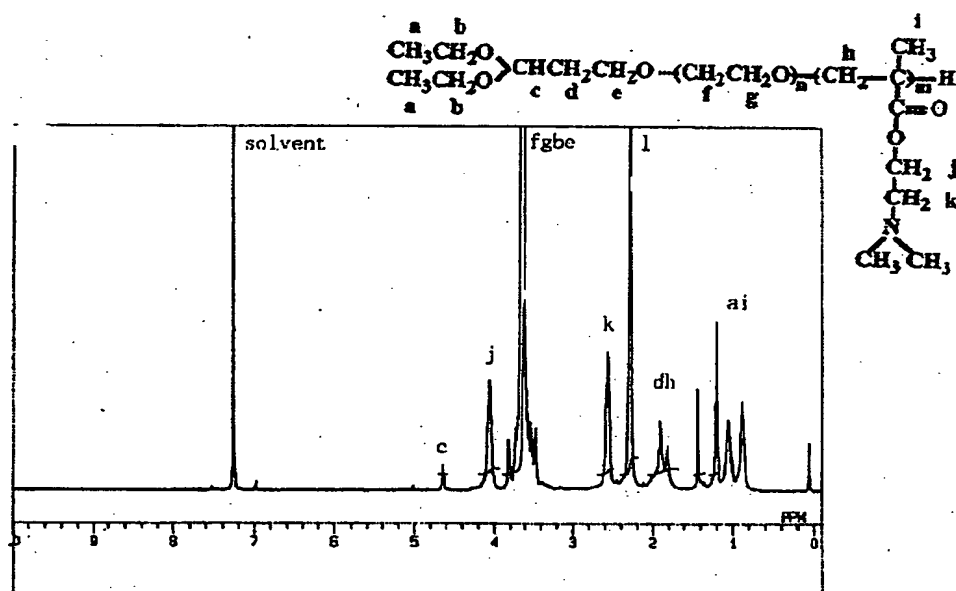
【図1】



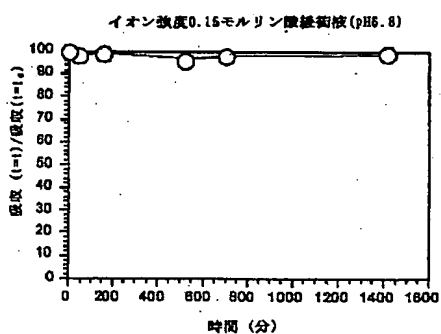
【図3】



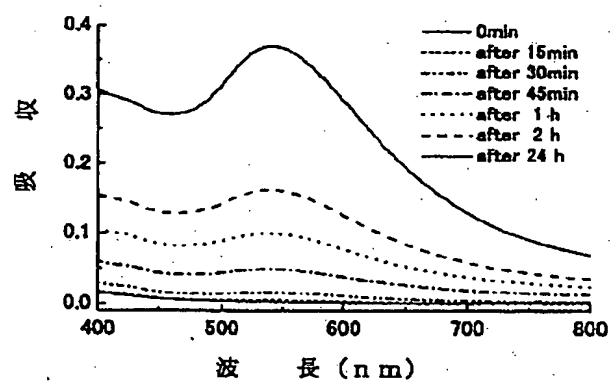
【図2】



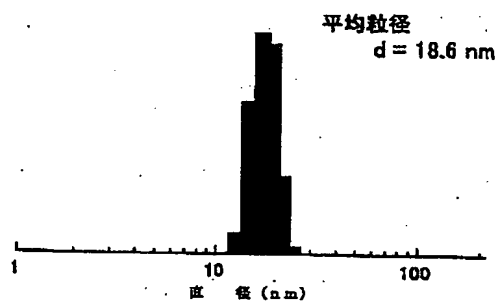
【図4】



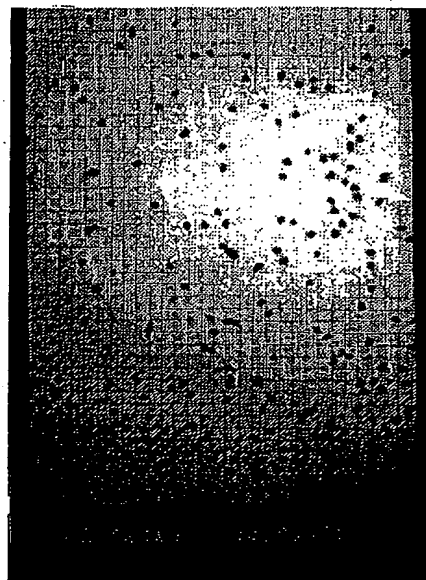
【図5】



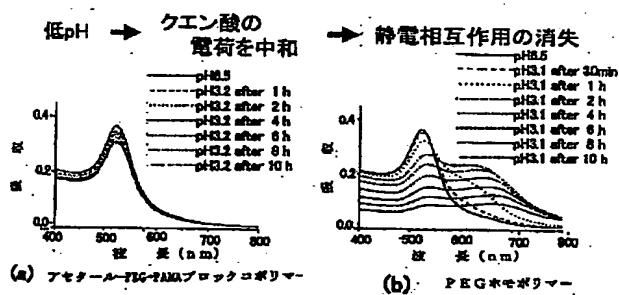
【図6】



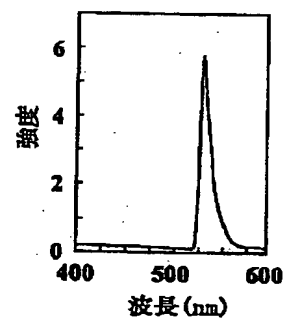
【図7】



【図8】



【図9】



CdS粒子の蛍光スペクトル (励起波長300nm)

フロントページの続き

Fターム(参考) 4G065 AA01 AA04 AA05 AB02Y
 AB05Y AB06Y AB10Y AB11Y
 AB13Y AB17Y AB21Y AB38Y
 BA07 BA13 BA20 CA11 CA13
 DA02 DA04 DA09 EA06 FA02
 FA03
 4K017 AA08 BA02 BA09 CA08 DA07
 DA09 EJ01 FB07
 4K018 BA01 BA20 BB05 BC29 BD04
 BD10

BEST AVAILABLE COPY